Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

# Elektronenmikroskopische Untersuchungen an experimentell durch Gangunterbindung verändertem Parotisgewebe beim Kaninchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
**Rüdiger Leistner**
aus Hilpoltstein

1981

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

# Elektronenmikroskopische Untersuchungen an experimentell durch Gangunterbindung verändertem Parotisgewebe beim Kaninchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
**Rüdiger Leistner**
aus Hilpoltstein

1981

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. K. Voigt |
| Berichterstatter: | Professor Dr. E. Steinbach |
| | (Professor Dr. D. Plester) |

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meiner Mutter gewidmet

## INHALTSVERZEICHNIS


| | | |
|---|---|---|
| 1.0 | EINLEITUNG | 1 |
| 2.0 | ANATOMISCHE UND HISTOLOGISCHE ERLÄUTERUNGEN | 2 |
| 3.0 | LITERATURÜBERSICHT | 4 |
| 3.1 | Lichtmikroskopische Befunde | 4 |
| 3.2 | Elektronenmikroskopische Befunde | 7 |
| 4.0 | TIEREXPERIMENTELLER TEIL | 9 |
| 4.1 | Vorbemerkungen | 9 |
| 4.2 | Narkosetechnik | 10 |
| 4.3 | Operatives Vorgehen | 10 |
| 4.4 | Operative Gewebeentnahme | 11 |
| 4.5 | Histologische Technik | 11 |
| 4.6 | Auswertung | 12 |
| 4.7 | Pathohistologische Befunde | 13 |
| 4.7.1 | Sechs Stunden nach Gangunterbindung | 13 |
| 4.7.2 | Zwölf Stunden nach Gangunterbindung | 13 |
| 4.7.3 | 24 Stunden nach Gangunterbindung | 14 |
| 4.7.4 | 48 Stunden nach Gangunterbindung | 14 |
| 4.7.5 | 1 Woche nach Gangunterbindung | 14 |
| 4.7.6 | 2 Wochen nach Gangunterbindung | 15 |
| 4.7.7 | 8 Wochen nach Gangunterbindung | 15 |
| 4.7.8 | Zusammenfassung der Befunde | 16 |
| 5.0 | BILDTEIL | 18 |
| 6.0 | DISKUSSION | 34 |
| 7.0 | ZUSAMMENFASSUNG | 38 |
| 8.0 | LITERATURVERZEICHNIS | 39 |

## 1.0 EINLEITUNG

Zur Behandlung persistierender Speichelfisteln nach Kriegsverletzungen wurde schon von MORESTIN (1917) und IVY (1918) die Unterbindung des Ductus parotideus als sicheres Verfahren zur Erzeugung einer Atrophie des sezernierenden Drüsenparenchyms der Glandula parotis angegeben. Ebenso wurden nach derselben Methode 6 Speichelfisteln mit traumatischer Genese von BARON (1961) und von BARON, OBER (1962) erfolgreich therapiert. Die Ligatur des Ductus parotideus - teilweise in Verbindung mit Röntgenbestrahlung - wurde zur Behandlung des Sjögren-Syndroms, des Mikulicz-Syndroms und der chronisch-rezidivierenden Parotitis von DIAMANT (1958), WALLENBORN et al. (1964), VOGT (1974) und IEAKE et al. (1974) vorgeschlagen.

LANGEMAK (1904) beschrieb eine Verdrängung des Drüsenparenchyms durch Bindegewebshyperplasie infolge eines interstitiellen Ödems als Ursache der Atrophie. Ebenso wurde neben einfacher Druckerhöhung im Gangsystem (BRUSIS, 1903; SABUSSOW, 1927; VOGT, 1974) auch die Freisetzung von Cytotoxien (GOLJANITZKJ, 1924) sowie Sekretstau in Kombination mit Membranschädigungen, Elektrolyt- und pH-Verschiebungen diskutiert (DONATH, HIRSCH-HOFFMANN und SEIFERT, 1973).

## 2.0 ANATOMISCHE UND HISTOLOGISCHE ERLÄUTERUNGEN

Die Glandula parotis des Kaninchens ist wie bei allen Mammalia eine rein seröse Srüse. Sie ist entwicklungsgeschichtlich als stark ausgebildete Buccaldrüse aufzufassen und topographisch hinter dem Kiefergelenk, ventral und caudal des Ohres gelegen. Der Ausführungsgang verläuft zwischen Wangenhaut und Kaumuskel zu dessen Vorderrand und mündet gegenüber den oberen Molaren in das Vestibulum oris (IHLE et al., 1927). Die Ohrspeicheldrüse ist von einer bindegewebigen Kapsel - der Fascia parotidea - umgeben, deren äußeres Blatt eine Fortsetzung der oberflächlichen Halsfaszie darstellt. Der Nervus facialis teilt sich im Inneren der Drüse in einen oberen und unteren Hauptstamm und verläßt die Parotisloge cranial des Ductus parotideus an ihrem vorderen oberen Rand.

Lichtmikroskopisch sind zunächst eine große Anzahl Acini oder Endstücke zu erkennen. Ein Acinus besteht aus 5 - 7 serösen Drüsenzellen, pyramidenförmig angeordnet mit lumenwärts gerichteter Spitze und besitzen runde basalständige Kerne. Die Acinuslumina sind im Verhältnis zum Acinusdurchmesser relativ gering. Es schließen sich an die Acini übergangslos die kubischen Zellen der Schaltstücke an. Acini und Schaltstücke sind von flachen Myoepithelien (Korbzellen, LEONHARDT, 1974) umgeben. Den direkten Anschluß an die Schaltstücke bilden die weitlumigeren Streifenstücke mit einem hochprismatischen Epithel und mit basaler Streifung, die durch parallele Anordnung von Mitochondrien zustande kommt. An sie schließen sich die interlobulären Ausführungsgänge, welche häufig von größeren Gefäßen (Arterien, Venen) begleitet werden und in Bindegewebssepten verlaufen, welche die Drüse in zahlreiche Läppchen verschiedener Größe unterteilen (TAMARIN und SREEBNY, 1965). Das elektronenmikroskopische Bild der Acinuszellen zeigt, daß das Lumen gegen die Interzellularspalten durch eine Schlußleiste (Zonula occludens und Zonula adhaerens) der Zellmembranen benachbarter Acinuszellen abgedichtet wird.

Die Größe, Form und Chromatindichte des Zellkerns der Acinuszellen steht in Relation zum Gehalt des Cytoplasmas am rauhen endoplasmatischen Retikulum und Sekretgranula. Der Golgi-Apparat ist in den

Acinuszellen supranucleär lokalisiert und die Ausdehnung ist ebenso vom Sekretgranulagehalt abhängig (DONATH, 1976).

Die Sekretgranula durchlaufen in ihrer Entwicklung mehrere Stadien, wobei ihre Bildung bereits im rauhen endoplasmatischen Retikulum beginnt und als kondensierende Vacuole im Bereich des Golgi-Apparates sichtbar wird. Die kondensierende Vacuole ist membranbegrenzt und enthält feingranuläres Material. Die zweite Stufe ist das unreife Sekretgranulum (Prosekretvacuole: FERNER und GANSLER, 1961), das ein unterschiedlich dichtes, fädiges bis granuläres Material und ein dunkles, homogenes rundes Innenkörperchen, welches von der übrigen Substanz durch eine feine Membran getrennt ist (RIVA und RIVATESTA, 1973), enthält. Das rauhe endoplasmatische Retikulum zeigt zur Menge der gebildeten Sekretgranula ein reziprokes Verhalten: mit steigender Anzahl der gebildeten Sekretgranula nimmt die Menge des rauhen endoplasmatischen Retikulum ab (FERNER und GANSLER, 1961; DONATH und SEIFERT, 1975).

Die Mitochondrien sind ebenfalls funktionsabhängige Zellorganellen, die im gesamten Cytoplasma der Acinuszellen lokalisiert sind. Acinuszellen mit reichlichem Gehalt an Sekretgranula enthalten kleine Mitochondrien mit dunkler Matrix (DONATH, 1976).

## 3.0 LITERATURÜBERSICHT

Die Auswirkungen auf die Gewebe der großen Kopfspeicheldrüsen nach Gangunterbindung verschiedener Tierarten (Hund, Kaninchen, Katze, Ratte, weiße Maus) wurden besonders von MARZOCCHI und BIZZOZERO (1903), LANGEMAK (1904), BRUSIS (1903), GOLJANITZKI (1924), SABUSSOW (1927), JUNQUEIRA (1951), DIETZ (1955), BHASKAR et al. (1956), WALLENBORN et al. (1964), EMMELIN et al. (1974), HARRISON und GARRETT (1972, 1976), MÜLLER (1977) sowie TAMARIN (1967), HIRSCH-HOFFMANN (1972), DONATH et al. (1973) und LEAKE et al. (1974) untersucht.

Veränderungen an den verschiedenen Drüsengeweben wurden von allen Autoren nachgewiesen, die jedoch im Ausmaß und zeitlichen Abstand mehr oder weniger stark differierten.

### 3.1 Lichtmikroskopische Befunde

Schon 1903 untersuchten MARZOCCHI und BIZZOZERO lichtmikroskopisch die Veränderungen der Glandula parotis und LANGEMAK 1904 der Glandula submandibularis nach Gangligatur an Hunden. Sie stimmten mit ihren Resultaten dahin überein, daß es zur Erweiterung der Ausführungsgänge und Hyperplasie des Bindegewebes kommt, verbunden mit einer Abflachung der Epithelien; später folgt noch eine Abnahme des Parenchyms.

Teilweise abweichende Ergebnisse erhielt BRUSIS in seiner 1903 erschienenen Dissertation als Folge der Unterbindung des Ductus submandibularis beim Kaninchen dahingehend, daß pathologische Veränderungen erst nach einer Versuchszeit von 9 Wochen sichtbar wurden. Auch stellte er als einziger Autor eine Umwandlung der Ausführungsgänge in mehrschichtiges Plattenepithel fest.

Die von GOLJANITZKI 1924 an der Parotis von Kaninchen durchgeführten Versuche zeigten anfänglich ödematöse Schwellung mit Erweiterung des Ausführungsgangsystems. Er beobachtete eine starke Infil-

tration der gesamten Drüse mit "lymphoiden" Zellen bis zum Auftreten nekrotischer Herde und einer Abnahme der epithelialen Strukturen. Den Beweis der inkretorischen Funktion der Parotis fand er durch das vermehrte Auftreten von "Sternzellen". Als bemerkenswert sind pathologische Veränderungen wie Gangerweiterungen, Nekrosen und rundzellige Infiltrate auch der nichtoperierten Parotis einzustufen.

Als SABUSSOW 1927 in einer eigenen Versuchsreihe an 10 Kaninchen mit einseitiger Ductusunterbindung die Ohrspeicheldrüsen histologisch befundete, fand er während der gesamten Versuchsdauer keine Hinweise für die Existenz spezifischer Zellen mit inkretorischer Funktion sowie auch keine Bestätigung weder makroskopisch noch mikroskopischer Veränderungen an den nichtoperierten Drüsen der kontralateralen Seite (GOLJANITZKI 1924). Die Untersuchungsergebnisse der früheren Autoren, wie Erweiterung der Ausführungsgänge, Wucherung des interstitiellen Bindegewebes, Abflachung der Schaltstückepithelien und Verringerung des Drüsenparenchyms wurden bestätigt.

JUNQUEIRA 1951 befaßte sich mit dem Nachweis der sekretorischen Aktivität der Glandula submandibularis nach Gangunterbindung von weißen Mäusen. Trotz beachtlicher Atrophie des Parenchyms gelang die Anregung der Drüsen-Sekretion durch wiederholte Injektion von Androgenen.

1955 versuchte es DIETZ erneut mit beidseitiger Gangligatur der Glandula submandibularis und einseitiger Ligatur der Parotis einen Einblick in die ablaufenden Vorgänge in den Speicheldrüsengeweben zu erhalten. In wesentlichen Punkten stimmten die histologischen Befunde beider Drüsen überein. Es resultierte eine Ausweitung des Gangbaumes bis in die Endstücke hinein, eine Verminderung und letztendlich das völlige Versiegen der Produktion der Sekretgranula. Eine Wucherung der interstitiellen Zellen GOLJANITZKIS mit endokriner Funktion konnte er nicht nachweisen.

Die Pathogenese der Mukocele und der Entzündung von Glandula submandibularis und Glandula sublingualis nach Gangunterbindung an Ratten war Gegenstand einer Versuchsreihe von BHASKAR et al. im Jahre 1956. Eine Entzündung der Drüsen mit einem Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen, Lymphozyten und Makrophagen trat regel-

mäßig auf. In keinem Versuch ließ sich durch bloße Gangligatur eine Mukocele erzeugen, welche allerdings HARRISON und GARRETT 1972 nachwiesen. In 6 von 23 einseitig unterbundenen Submandibulardrüsen von Katzen wurden Mukocelen beobachtet.

Die Auswirkung von Röntgenstrahlen auf die Glandula parotis von Kaninchen im Vergleich zu den Veränderungen nach Unterbindung des Ausführungsganges untersuchte WALLENBORN et al. 1964. Die Versuche dauerten bis zu 62 Wochen, und es gelang ihm mit fortschreitender Versuchsdauer eine schwache (bis 19. Woche), dann mittelgradige und hochgradige Atrophie zu erzeugen. Die Auswertung der Fälle mit Röntgenbestrahlung der Drüse mit Dosen zwischen 500 und 2000 r zeigte stärkere Atrophien in den vergleichbaren Zeitabschnitten. In Übereinstimmung mit MORESTIN, IVY, DIAMANT und BARON sah er die klinische Anwendbarkeit seiner Experimente in der Behandlung persistierender Parotisfisteln und chronisch rezidivierender Parotitis.

EMMELIN et al. 1974 beschrieben die Auswirkungen einer Gangunterbindung der Parotis- und Submandibularisdrüsen an der Katze auf Myoepithelien und sekretorischer Leistungsfähigkeit. Es wurde eine starke Einschränkung der Sekretion im Verhältnis zur fortschreitenden Atrophie des Drüsenparenchyms festgestellt. Teilweise unter Ausbildung atypischer Formen, besonders im Bereich atrophierter Acinusepithelien, blieben die Myoepithelien weitgehend erhalten.

1976 unterbanden HARRISON und GARRETT einseitig die großen Speicheldrüsen bei Katzen unter Schonung der parasympathischen und sympathischen Nervenversorgung. Sie konnten einen entscheidenden Einfluß nachweisen, besonders an den Glandulae submandibularis und sublingualis, weniger an der Glandula parotis. Die Parotis zeigte ab dem 12. Versuchtstag mikroskopisch ein einheitliches Bild der Atrophie, während die beiden anderen Drüsen sehr unterschiedliche Befunde aufwiesen und stärkere Atrophie erst nach 21 Tagen beobachtet wurde.

In einer Dissertation beschrieb MÜLLER 1977 die Auswirkungen der Unterbindung des Ductus parotideus auf die Gewebe der Ohrspeicheldrüse des Kaninchens. Bei der Beurteilung der Befunde kamen dabei besonders die Ausweitung des Gangbaumes und die Ausbildung zystischer Formationen ab dem 10. Versuchstag zum Ausdruck. Erste Ver-

änderungen an den Acinuszellen wurden teilweise schon nach 24 Stunden in Form von Vakuolen im Zytoplasma, gefolgt von Kernwandhyperchromasien nach 48 Stunden offenkundig. Bestätigung fanden auch Untersuchungsergebnisse früherer Autoren, wie Zunahme des Bindegewebes sowie Abnahme der Sekretgranula. Unterschiedliche Verfettungsgrade der Lobuli traten unabhängig von der jeweiligen Versuchsdauer auf und wurden deshalb nicht mit ihr in Beziehung gesetzt. Keine Anhaltspunkte gab es für die Ausbildung mehrschichtiger Epithelien sowie infiltrierendes oder destruierendes Epithelwachstum.

### 3.2 Elektronenmikroskopische Befunde

TAMARIN 1967 untersuchte die Submandibular- und Sublingualdrüse an weißen Ratten nach Gangligatur. Der Zweck der Versuche war, die Anpassungsfähigkeit der serösen und mukösen Endstücke zu beobachten. Durch die Gewichtsveränderungen der Drüsen teilte er den Ablauf der Umbauvorgänge in 3 Phasen ein: der 1. Tag, 2-6 Tage, nach 1 Woche. In der 1. Phase zeigten sich Einkapselungen umschriebener Gebiete von dichtbesiedeltem Ergastoplasma mit einer schmalen Membran, Erweiterung und Zentralisation der Golgi-Apparate. Während der 2. Phase wurde Acinusschrumpfung, fettähnliche Körper zwischen Kern und Basalmembran, Verkleinerung der Golgi-Apparate und weniger ausgeprägte Fältelung der Mitochondrien festgestellt. Bereits nach 17 Tagen (3. Phase) stabilisiert sich das Aussehen der Acinuszellen, und es blieb nur noch eine Spur dünnflüssiges Sekret übrig. Weiterhin wurden weniger Ribosomen im Vergleich zur gesunden Drüse, unregelmäßig gefaltete und verkleinerte Mitochondrien und Bildung dunkler Granula in den Acini beobachtet. Bemerkenswerterweise blieben die Myoepithelzellen während der ganzen Versuchsdauer scheinbar unverändert.

Erneut wurde 1973 von DONATH et al. 24 weiblichen Wistar-Ratten der rechte Parotisausführungsgang unterbunden und das Drüsengewebe in verschiedenen zeitlichen Abständen licht- und elektronenmikroskopisch ausgewertet. Dabei traten an den Drüsenacini die zeitlich frühesten und im Umfang stärksten Schädigungen ein. Schon 6 Stunden nach dem Eingriff wiesen das endoplasmatische Retikulum, Sekret-

granula und Mitochondrien Veränderungen auf. Der Auflösungsprozeß der Acini war mit dem 10. Versuchstag weitgehend abgeschlossen. In Übereinstimmung mit TAMARIN zeigten die Myoepithelzellen keine Umwandlungen. Es wurde festgestellt, daß die Umgestaltung der Parotis nach experimenteller Gangunterbindung sowohl im zeitlichen, als auch in der Lokalisation und dem Stärkegrad den Befunden bei Spontanerkrankungen menschlicher Speicheldrüsen gleichzustellen sind.

LEAKE et al. 1974 beschrieben die Auswirkungen an der Parotisdrüse nach Gangligatur bei Ratten. Bereits ab dem 4. Tag vakuolisiert teilweise das Ergastoplasma. Mit fortschreitender Versuchsdauer finden sich als Veränderungen zunehmende Atrophie der Drüse, starker Verlust der Zellfunktion, stufenweise Abnahme der Sekretgranula, disorganisiertes endoplasmatisches Retikulum, starkes Anwachsen des Bindegewebes und nur noch selten auffindbare Golgi-Apparate.

## 4.0 TIEREXPERIMENTELLER TEIL

### 4.1 Vorbemerkungen

Es wurden Kaninchen als Versuchstiere gewählt, da aufgrund des histologischen Baus der Parotis des Kaninchens - wie die des Menschen - als rein seröse Drüse angesehen werden muß (GRAU und WALTER, 1967; BARGMANN, 1956; BUCHER, 1973).

MÜLLER 1977 lokalisierte den Ductus parotideus caudal vom Nervus facialis, nachdem er eine Probeexcision der in Frage kommenden Strukturen und zusätzlich histologische Auswertung durchführte. Unter Zuhilfenahme des Operationsmikroskops (Zeiss Opton, Fa. Zeiss, Oberkochem) gelang ihm der Nachweis, den Ductus parotideus und den Nervus facialis getrennt darzustellen, nicht mit eindeutiger Sicherheit.

Die Experimente wurden mit ca. 4 - 7 Monate alten Kaninchen mit einem Körpergewicht von 2,5 - 4,0 kg durchgeführt. Die Versuchsdauer lag zwischen 6 Stunden und 8 Wochen. Während dieser Zeit wurden die Tiere mit einem "Kaninchen-Alleinfutter" (Fa. Brand Purina GmbH, Krefeld-Rheinhofen) gefüttert. Die Gehalte an Inhaltsstoffen nach Angaben des Herstellers setzen sich wie folgt zusammen: 15,0 % Rohprotein, 16,0 % Rohfaser, 1,0 % Calcium, 0,5 % Phosphor, Zusatzstoffe je kg Mischfutter: 8000 i.E. Vitamin A, 2000 i.E. Vitamin $D_3$, 3 mg Flavophospholipol.

An 21 Tieren wurde der linke Ductus parotideus etwa 1 cm ventral seines Austritts aus der Glandula parotis mit einem sterilen Kunststoffaden unterbunden. Die Gewebeentnahmen erfolgten nach 6, 12, 24, 48 Stunden, 1, 2 und 8 Wochen.

## 4.2 Narkosetechnik

Nach Enthaarung eines Ohres mit Hilfe einer Haarschneidemaschine, waren die Blutgefäße gut sichtbar. Zur Einleitung der Narkose wurde etwa 2 ml Evipan®-Natrium-Lösung (Mischung 0,5 g Evipan®-Natrium Ampulle mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke) intravenös injiziert. Zusätzlich erhielten die Tiere während der Operation eine Äthertropfnarkose, um eine ausreichende Narkosetiefe zu erreichen.

## 4.3 Operatives Vorgehen

Die linke Wange der Tiere wurde vor dem operativen Eingriff blank geschoren. Zusätzlich erfolgte die Säuberung des Gebietes mit einem jodfreien Hautdesinfektionsmittel. Nach Palpation des Unterkieferastes wurde mit dem Skalpell parallel und in einem ventralen Abstand von ca. 1 cm zu dessen Hinterrand ein etwa 2 - 3 cm langer Hautschnitt angelegt (HABERLAND, 1926). Durch stumpfe Präparation des darunter gelegenen Bindegewebes und Teilen der mimischen Muskulatur ließen sich der Nervus facialis und caudal von diesem der Ductus parotideus darstellen.

Der Ausführungsgang der Parotis wurde mit einem sterilen Kunststoffaden (Polylene Spezial, 4/0, Dr. Hammer & Co. GmbH, Hamburg) und doppeltem chirurgischen Knoten unterbunden. Anschließend wurde der Hautdefekt schichtweise mit Catguteinzelknopfnähten versorgt.

Zur Infektionsprophylaxe wurde die Nahtstelle mit Kodanspray und sterilen Tupfern gereinigt und anschließend mit Nobecutan-Plasticfilm abgedeckt, um einem Eindringen von Schmutzteilen in die Wunde vorzubeugen.

Wegen der erstaunlich guten Infektabwehr der Kaninchen wurde auf die postoperative Verabreichung antibiotikahaltiger Präparate verzichtet.

Am Ende der Operation wurden die Tiere mit Hilfe einer numerierten Ohrmarke gekennzeichnet und gewogen.

## 4.4 Operative Gewebeentnahme

Um feinstrukturelle Veränderungen im Parotisgewebe während der Zeit zwischen Tötung und Gewebeentnahme zu vermeiden, wurde eine Fixierung der Ohrspeicheldrüse unter vitalen Bedingungen in Narkose durchgeführt. Nach Eröffnung des Situs wurde die Arteria descendens abgeklemmt, da nur der Kopf und Hals fixiert werden sollte. Die linke Kammer wurde aufgeschnitten, eine Infusionskanüle bis in die Aorta vorgeschoben und dort mit Hilfe eines reißfesten Fadens festgebunden, um ein Herausschlüpfen zu verhindern. Eine vorher angesetzte Fixierlösung, bestehend aus 24 ml Glutaraldehyd und 176 ml Paraformaldehyd, wurde nun als Tropfinfusion angeschlossen. Durch Eröffnung der Vena cava superior wurde ein Abfließen des Blutes ermöglicht.

Der Exitus trat nach 2 - 4 Minuten ein. Die Fixation war nach ca. 30 Minuten beendet. Zunächst wurde der zentrale Teil der Glandula parotis einschließlich der Unterbindungsstelle dargestellt. Anschließend erfolgte die Excision von drei ca. 2 auf 3 mm großen Gewebestückchen. Die Entnahmegebiete waren in der Drüse verschieden lokalisiert. Ebenso wurde mit dem Kontrollgewebe der gesunden Parotis verfahren.

## 4.5 Histologische Technik

Die weitere Fixierung und Einbettung erfolgte in Anlehnung an das von GLAUERT (1975) angegebene Verfahren:

a) Fixierung in dem vorher angegebenen Gemisch aus Paraformaldehyd und Glutaraldehyd.

b) Auswaschen in $PO_4$-Puffer, ca. 1 1/2 Stunden häufig wechseln.

c) Nachfixieren in 1 % Osmiumtetroxidlösung in 0,1 m Cacodylatpuffer (Verhältnis 1:1), ca. 1 - 2 Stunden im Kühlschrank.

d) Auswaschen mit destilliertem $H_2O$ (Ampuwa), 1 1/2 Stunden; dabei häufig wechseln.

e) Entwässern:
   30 % Alkohol 15 Minuten
   50 % Alkohol 15 Minuten

70 % Alkohol mit Uranylacetat über Nacht (im Kühlschrank)
90 % Äthanol 15 Minuten
100 % Äthanol mit Molekularsieb 3 x 15 Minuten und
Propylenoxid Mischung 1:1 15 Minuten
Propylenoxid rein 15 Minuten
Araldit und Propylenoxid Mischung 1:1 15 Minuten
Araldit und Propylenoxid Mischung 2:1 15 Minuten
Araldit und Propylenoxid Mischung 3:1 1 1/2 - 2 Stunden
(Trockenschrank bei 35° C)
Reines Araldit offen im Karussell (4 Stunden)

f) Gießen und Orientieren:
Vorpolymerisieren bei 40° C (12 Stunden
Polymerisieren bei 60° C (16 Stunden)
Polymerisieren bei 80° C ( 8 Stunden)

Die Semidünnschnitte wurden mit dem Ultracut von Reichert, Austria, angefertigt, Schnittdicke 1 µm. Die Ultradünnschnitte wurden mit Bleizitratlösung nach Reynold kontrastiert, Schnittdicke 60-90 nm. Die Auswertung der Feinschnitte erfolgte am Philips Elektronenmikroskop 301 bei einer Strahlenspannung von 80 kV.

## 4.6 Auswertung

Zur elektronenmikroskopischen Bewertung wurde jeweils ein Kaninchen jeder Gruppe herangezogen. Die Vorauswahl erfolgte nach Befundung der Semidünnschnitte unter dem Lichtmikroskop. Als Grundlage der Beurteilung der unterbundenen Ohrspeicheldrüsen dienten unligierte Drüsen der kontralateralen Seite. Zum elektronenmikroskopischen Vergleich wurde deshalb die gesunde Parotis zweier Kaninchen verschiedener Gruppen herangezogen.

Gegenstand der Untersuchung waren die Auswirkungen der Gangunterbindung auf:

1.0. die hochdifferenzierten Drüsenacini
1.1. Zellkern
1.2. Mitochondrien

1.3. Endoplasmatische Retikulum
1.4. Golgi-Apparat
1.5. Interzellularspalten
1.6. Cytoplasma
2.0. das Ausführungsgangsystem
3.0. die Myoepithelzellen

## 4.7 Pathohistologische Befunde

### 4.7.1 Sechs Stunden nach Gangunterbindung

In den Acinuszellen findet man Sekretgranulaanreicherung mit unterschiedlicher elektronenoptischer Dichte. Teilweise ist das Zentrum dunkler, umgeben von einem helleren Randsaum, teilweise sind die Granula von homogener Beschaffenheit. Das rauhe endoplasmatische Retikulum zeigt vesiculäre Transformation mit Desorganisierung. Die Zellkerne sind nach basal verlagert und von unregelmäßiger Gestalt. Eine ungleichmäßige Verteilung des Chromatins ist sichtbar.

Die Schaltstücke zeigen runde Zellkerne und eine Vermehrung der Sekretgranula. Die Mitochondrien erscheinen zahlreicher und ödematös vergrößert.

### 4.7.2 Zwölf Stunden nach Gangunterbindung

Das rauhe endoplasmatische Retikulum ist basalwärts parallel organisiert. Im übrigen Zytoplasma sind viele Mitochondrien membranartig von Ergastoplasma ummantelt. In den einzelnen Acini setzt Konfluenz und mucoide Transformation der Sekretgranula ein. Der Golgi-Apparat liegt lamellenartig paranucleär. Die Hohlräume sind spaltförmig ohne starke Erweiterung an den Enden. Es scheint keine gesteigerte Funktion vorzuliegen.

Das periphere Ausführungsgangsystem ist dilatiert. Die Zellkerne sind basalwärts verlagert und unterschiedlich stark entrundet.

### 4.7.3 24 Stunden nach Gangunterbindung

Feststellbar ist jetzt eine Atrophie der Acinuszellen. Das Zytoplasma zeigt einen unterschiedlichen Erhaltungszustand. Es sind bläschenartige Hohlräume zu erkennen; ferner strukturartige Verdichtungen von Ribosomen; Abnahme der Sekretgranula; zahlreiche Mitochondrien sind vorhanden. Das Lumen ist mit Mikrovilli angereichert. Für Veränderungen am Golgi-Komplex sind keine sichtbaren Anzeichen vorhanden.

Schaltstücke und interlobuläre Ausführungsgänge sind mittelmäßig bis stark erweitert und stellenweise mit Sekret gefüllt. In mehreren Zellen sind keine Sekretgranula mehr sichtbar. Die Zahl der Mitochondrien ist stark vermehrt.

### 4.7.4 48 Stunden nach Gangunterbindung

Auflösung der pyramidenförmigen Anordnung der Acinuszellen mit vermehrter Ausbildung von Hohlräumen. Das rauhe endoplasmatische Retikulum liegt meist organisiert an die Interzellularmembranen gedrängt. Es sind nur noch ganz vereinzelt Mitochondrien erkennbar.

Die Schaltstücke zeigen starke Erweiterung des Lumens einhergehend mit Zellschrumpfung. Die Zellkerne füllen 4/5 der Zelle. Vereinzelt ragen Mikrovilli in das Lumen, Sekretgranula sind nur vereinzelt vorhanden. Im Gegensatz zu den Endstücken sind vermehrt Mitochondrien vorhanden, teilweise sind sie stark geschwollen. Das rauhe endoplasmatische Retikulum liegt vereinzelt unregelmäßig in der Zelle verteilt, teilweise als Anhäufung freier Ribosomen. Sehr deutlich sind die Schlußleisten der Interzellularspalten sichtbar. Sie sind unverändert. Es sind vereinzelt Zellen ohne Kerne sichtbar.

### 4.7.5 1 Woche nach Gangunterbindung

Die serösen Endstücke weisen stark geschrumpfte Acinuslumina auf. Die Kerne liegen etwas abgeplattet basalständig. Es stellen sich nur wenig Sekretgranula von unterschiedlich optischer Dichte dar.

Das elektronenmikroskopische Bild ist geprägt von erweiterten interlobulären Ausführungsgängen aus einschichtigem Epithel, sowie dem Fehlen von Sekretgranula. Auffällig ist eine starke Vermehrung der Desmosomen und der Mitochondrien. Der apikale Anteil des Zytoplasmas ist durch fibrilläre Strukturen gekennzeichnet, welche teilweise entzündlich infiltriert erscheinen.

#### 4.7.6 2 Wochen nach Gangunterbindung

Die Präparate zeigen eine unregelmäßige Anordnung der Epithelzellen. Teilweise ist fibrilläres Gewebe in den Zellen anzutreffen. Das Zytoplasma enthält ungeordnetes rauhes endoplasmatisches Retikulum, verhältnismäßig viele Mitochondrien, ein kaum sichtbares, kleines Golgifeld und zeigt apikal eine primitive Sekretion.

#### 4.7.7 8 Wochen nach Gangunterbindung

Es sind keine normalen Strukturen einer serösen Drüse mehr nachweisbar. Gekennzeichnet ist dieser Abschnitt von stark erweiterten interlobulären Ausführungsgängen, welche teilweise von einer zweischichtigen Zellschicht begrenzt werden. Das Zytoplasma weist elektronenoptisch weitgehende Homogenität auf. Die Mitochondrien sind nur noch schwach erkennbar und zeigen eine gewisse Cristolyse. Weiterhin sind phagocytäre Gebilde von heterogener Struktur erkennbar. Die spärlichen Golgi-Felder sind unauffällig. Das wenig vorhandene rauhe endoplasmatische Retikulum ist ungeordnet, die Membranen sind meist frei von Ribosomen.

Das fibrilläre Gewebe in den Zellen zeigt eine parallele Bündelung. In der gewählten Versuchsdauer zeigten die Myoepithelzellen keine Veränderungen.

### 4.7.8 Zusammenfassung der Befunde

Während der Versuchsdauer ließen sich an den histologischen Präparaten unterschiedlich starke Veränderungen nachweisen.

Bei der Beurteilung der Befunde kamen dabei besonders deutlich die Veränderungen an den Acinuszellen - bereits nach 6 Stunden - zum Ausdruck. Das gesamte Organellensystem zeigt eine gewisse Umorganisation. Bereits nach 24 Stunden stellte sich eine Atrophie der Acinuszellen ein. Weiterhin bestand in den verschiedenen Zeitabschnitten ein unterschiedlicher Erhaltungszustand des Zytoplasmas. Nach 48 Stunden manifestiert sich eine zahlenmäßige Abnahme der Mitochondrien. Das Golgi-Feld ist nach 8 Wochen Versuchsdauer kaum verändert supranucleär lokalisierbar. Mit zunehmender Versuchsdauer nimmt die Sekretionstätigkeit bis zum vollständigen Stillstand ab. Die ersten Veränderungen im Ausführungsgangsystem traten in Form von vermehrten und geschwollenen Mitochondrien ebenfalls schon nach 6 Stunden auf. Es folgte dann eine Ausweitung des Gangsystems, verbunden mit einer Entrundung der Zellkerne. Nach 1 Woche werden fibrilläre Infiltrate und Entzündungsmerkmale im Zytoplasma gefunden. 8 Wochen nach Gangunterbindung waren keine normalen Merkmale einer serösen Drüse mehr nachweisbar.

Die Myoepithelzellen zeigten während der gesamten Versuchsdauer keine pathologischen Veränderungen.

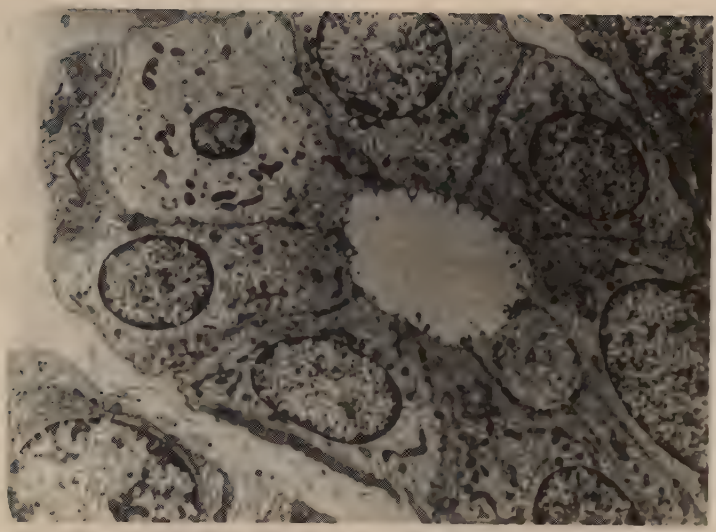
## 5.0 BILDTEIL

Abb. 1:

Gesunde Parotis - Streifenstück
Vergr. 4 300 x

Abb. 2:

Gesunde Parotis - Endstück
Vergr. 9 800 x



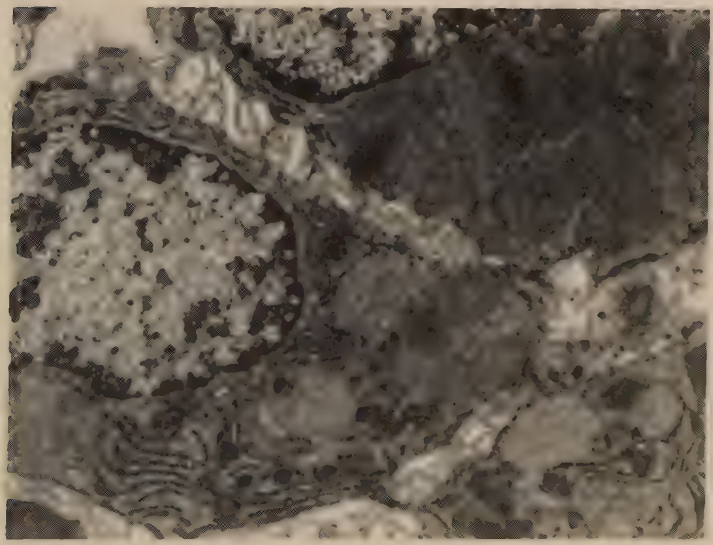
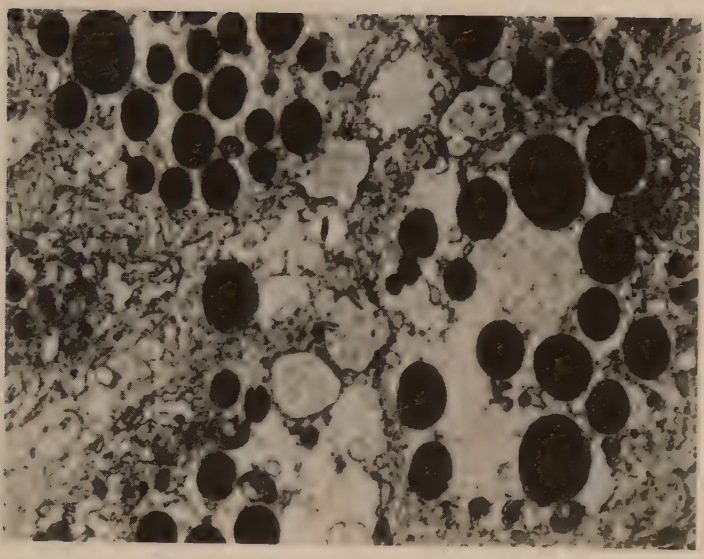


Abb. 3:

Parotis - sechs Stunden nach Gangunterbindung - Endstück
Vergr. 36 000 x
In den Acinuszellen findet man Sekretgranulaanreicherung mit unterschiedlicher elektronenoptischer Dichte. Teilweise ist das Zentrum dunkler, umgeben von einem helleren Randsaum, teilweise sind die Granula von homogener Beschaffenheit. Das rauhe endoplasmatische Retikulum zeigt vesiculäre Transformation mit Desorganisierung.

Abb. 4:

Parotis - sechs Stunden nach Gangunterbindung - Endstück
Vergr. 7 500 x
Die Zellkerne sind nach basal verlagert und von unregelmäßiger Gestalt. Eine ungleichmäßige Verteilung des Chromatins ist sichtbar.



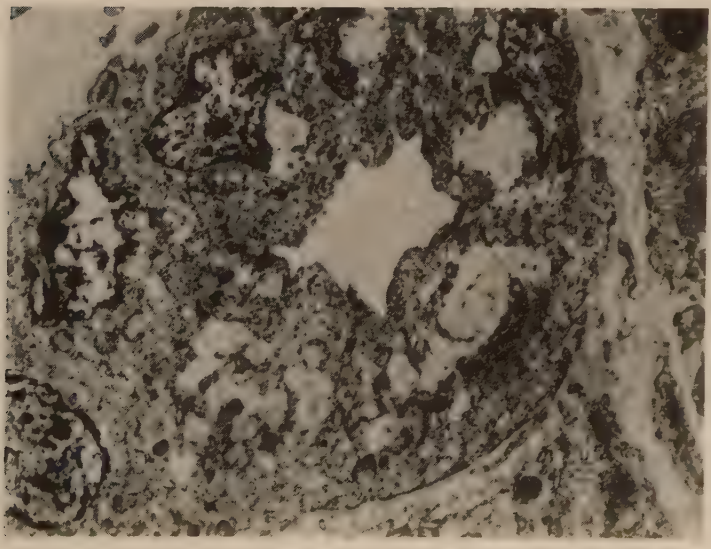
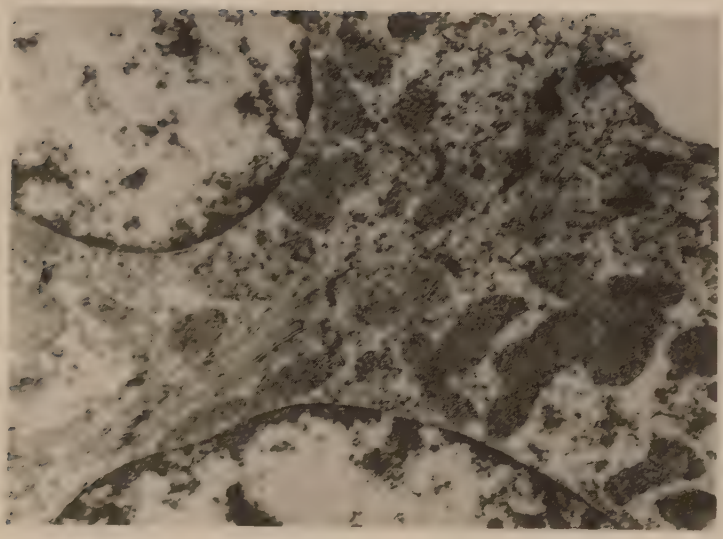


Abb. 5:

Parotis - 6 Stunden nach Gangunterbindung - Schaltstück
Vergr. 18 000 x
Die Schaltstücke zeigen runde Zellkerne und eine Vermehrung der Sekretgranula. Die Mitochondrien erscheinen zahlreicher und ödematös vergrößert.

Abb. 6:

Parotis - 12 Stunden nach Gangunterbindung - Endstück
Vergr. 36 000 x
Das rauhe endoplasmatische Retikulum ist parallel organisiert. Im Zytoplasma sind viele Mitochondrien membranartig von Ergastoplasma ummantelt. Der Golgi-Apparat liegt lamellenartig paranucleär.



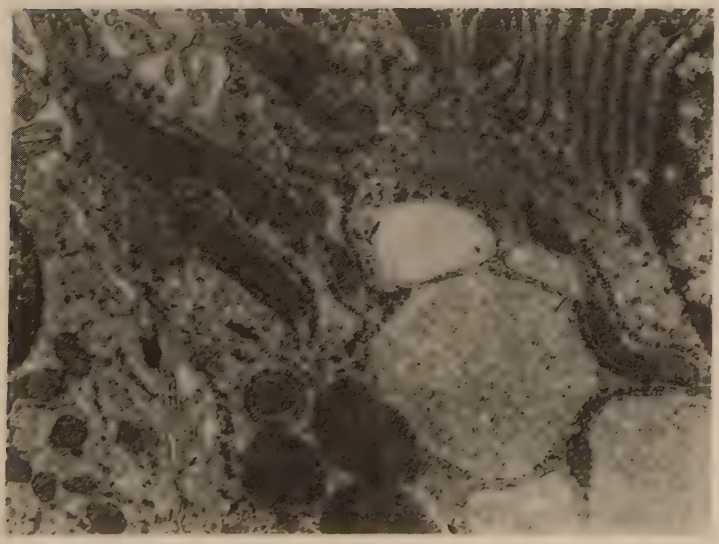
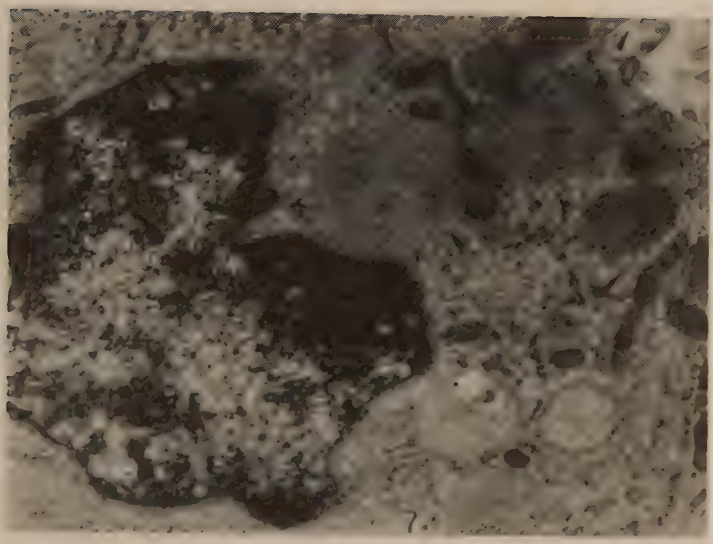


Abb. 7:

Parotis - 24 Stunden nach Gangunterbindung - Acinuszelle
Vergr. 36 000 x
Das Zytoplasma zeigt einen unterschiedlichen Erhaltungszustand. Es sind bläschenartige Hohlräume zu erkennen; ferner strukturartige Verdichtungen von Ribosomen. Das Lumen ist mit Mikrovilli angereichert.

Abb. 8:

Parotis - 24 Stunden nach Gangunterbindung - interboluläres Ausführungsgangsystem
Vergr. 5 600 x
Schaltstücke und interlobuläre Ausführungsgänge sind mittelmäßig bis stark erweitert und stellenweise mit Sekret gefüllt. In mehreren Zellen sind keine Sekretgranula mehr sichtbar.



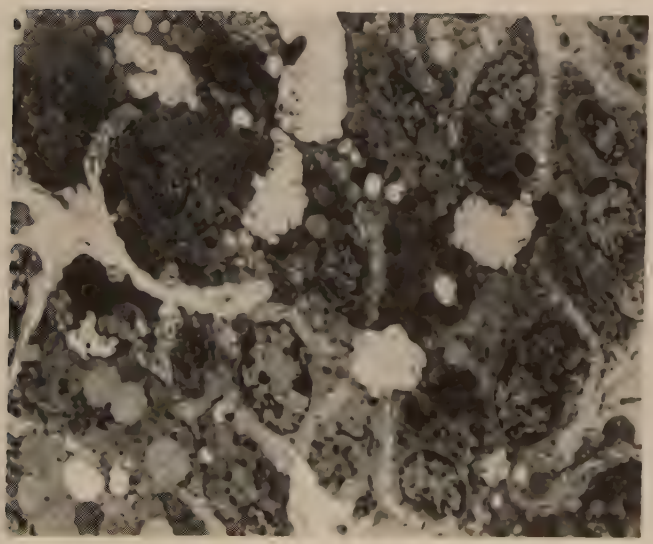


Abb. 9:

Parotis - 24 Stunden nach Gangunterbindung - interlobuläres Ausführungsgangsystem
Vergr. 11 800 x
Entrundung der Zellkerne. Starke Vermehrung der Mitochondrien.

Abb. 10:

Parotis - 48 Stunden nach Gangunterbindung - Endstück
Vergr. 2 600 x
Auflösung der pyramidenförmigen Anordnung der Acinuszellen mit vermehrter Ausbildung von Hohlräumen. Das rauhe endoplasmatische Retikulum liegt meist organisiert an die Interzellularmembranen gedrängt. Es sind nur noch ganz vereinzelt Mitochondrien erkennbar.

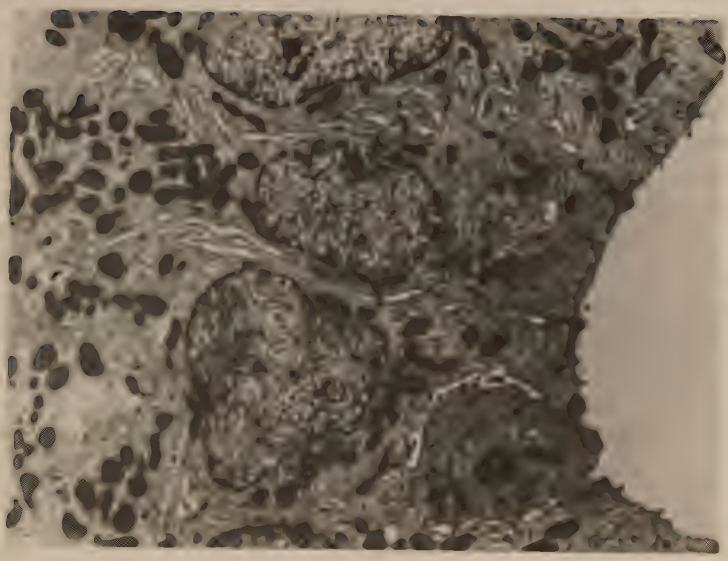
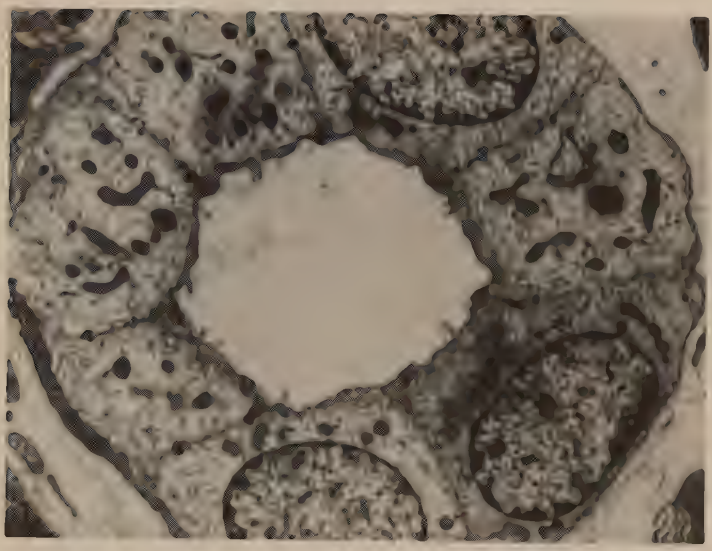


Abb. 11:

Parotis - 48 Stunden nach Gangunterbindung - Schaltstück
Vergr. 11 800 x
Die Schaltstücke zeigen starke Erweiterung des Lumens einhergehend mit Zellschrumpfung. Die Zellkerne füllen 4/5 der Zelle. Vereinzelt ragen Mikrovilli in das Lumen, Sekretgranula sind nur vereinzelt vorhanden. Im Gegensatz zu den Endstücken sind vermehrt Mitochondrien vorhanden, teilweise sind sie stark geschwollen. Das rauhe endoplasmatische Retikulum liegt vereinzelt unregelmäßig in der Zelle verteilt, teilweise als Anhäufung freier Ribosomen. Sehr deutlich sind die Schlußleisten der Interzellularspalten sichtbar. Sie sind unverändert. Es sind vereinzelt Zellen ohne Kern sichtbar.

Abb. 12:

Parotis - 1 Woche nach Gangunterbindung - Endstück
Vergr. 11 800 x
Die serösen Endstücke weisen stark geschrumpfte Acinuslumina auf. Die Kerne liegen etwas abgeplattet basalständig. Man sieht wenig Sekretgranula von unterschiedlich optischer Dichte.



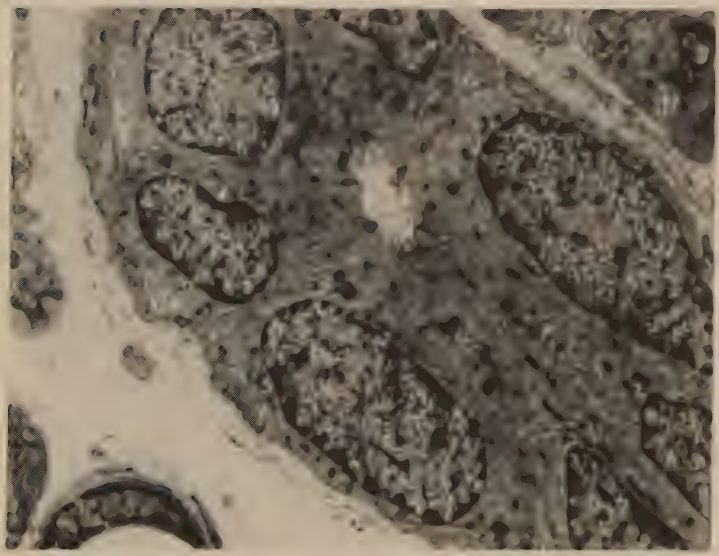
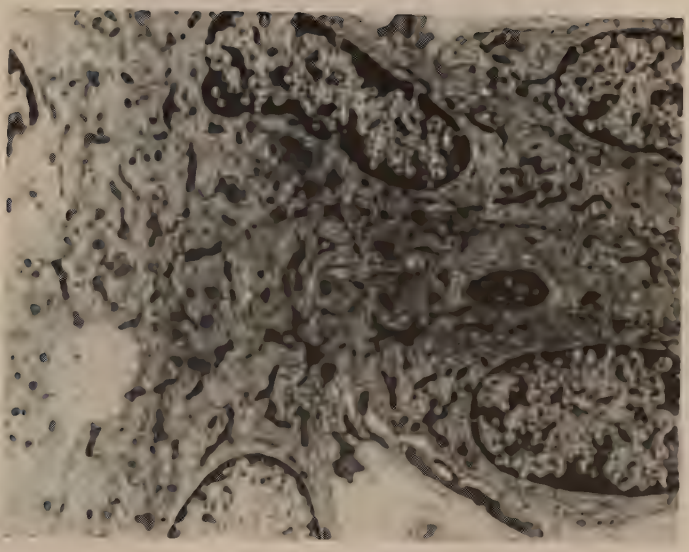


Abb. 13:

Parotis - 1 Woche nach Gangunterbindung - interlobulärer Ausführungsgang
Vergr. 11 800 x
Sekretgranula fehlt. Auffällig ist eine starke Vermehrung der Desmosomen und der Mitochondrien. Der apikale Anteil des Zytoplasmas ist durch fibrilläre Strukturen gekennzeichnet, welche teilweise entzündlich infiltriert erscheinen.

Abb. 14:

Parotis - 2 Wochen nach Gangunterbindung
Vergr. 8 600 x
Die Epithelzellen sind unregelmäßig angeordnet. Teilweise ist fibrilläres Gewebe in den Zellen anzutreffen. Das Zytoplasma enthält ungeordnetes rauhes endoplasmatisches Retikulum, verhältnismäßig viele Mitochondrien und ein kaum sichtbares, kleines Golgi-Feld.



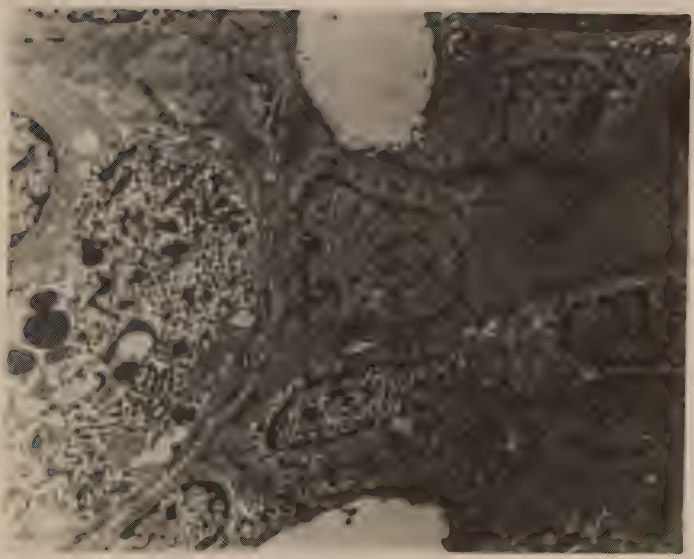
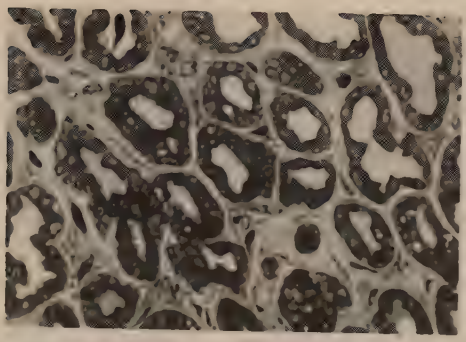
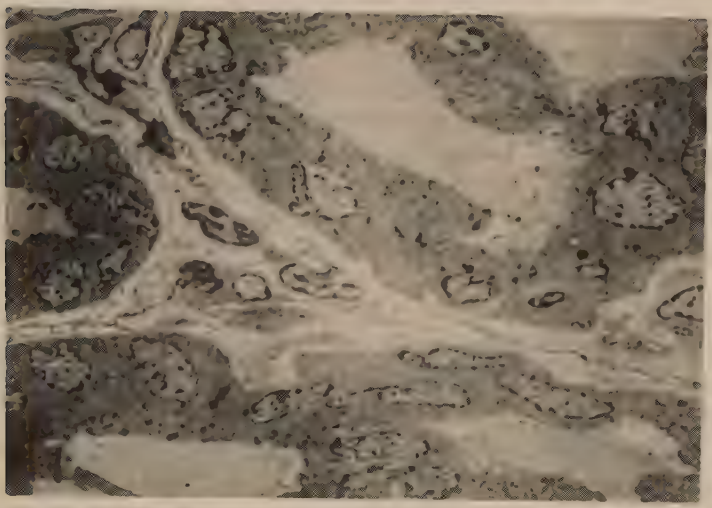
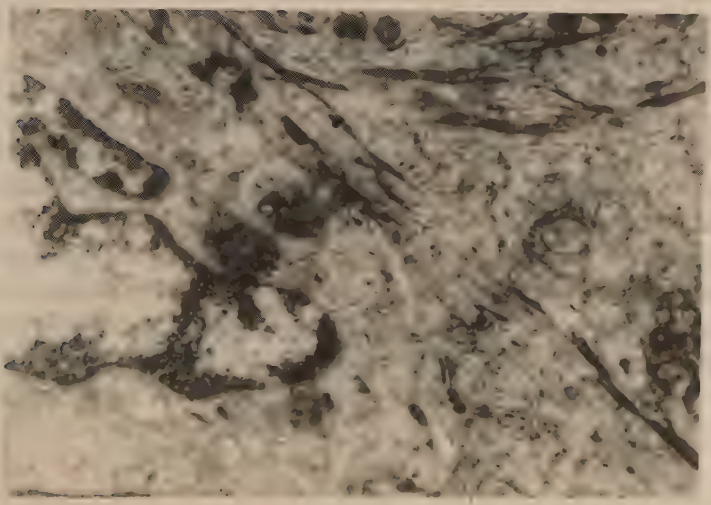


Abb. 15 + 16 + 17:

Parotis - 8 Wochen nach Gangunterbindung
Vergr. 620 x; Vergr. 3 600 x; Vergr. 36 000 x
Es sind keine normalen Strukturen einer serösen Drüse mehr erkennbar. Man sieht stark erweiterte interlobuläre Ausführungsgänge. Das Zytoplasma weist elektronenoptisch weitgehende Homogenität auf. Die Mitochondrien sind nur noch schwach erkennbar und zeigen eine gewisse Cristolyse. Die spärlichen Golgi-Felder sind unauffällig. Das wenig vorhandene rauhe endoplasmatische Retikulum ist ungeordnet, die Membranen sind meist frei von Ribosomen. Das fibrilläre Gewebe in den Zellen zeigt eine parallele Bündelung.







## 6.0 DISKUSSION

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß die experimentelle Speichelgangunterbindung als Extremfall einer Sekretabflußstörung zu Auswirkungen auf das Drüsenparenchym führt. Bei einer vergleichenden Betrachtung von Drüsenacini und Gangsystem sind im zeitlichen Ablauf und Schädigungsmuster deutliche Unterschiede zu erkennen.

Zeitlich zuerst und im Ausmaß am stärksten geschädigt werden die Drüsenacini. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit Beobachtungen, wie sie unter verschiedenen Versuchsbedingungen und auch bei Spontan-Erkrankungen der menschlichen Speicheldrüsen festgestellt worden sind. In diesem Zusammenhang sei verwiesen auf Strahlenschäden (SEIFERT und GEIER, 1971), Störungen des Eiweiß- und Nucleinsäurestoffwechsels durch Äthionin (DONATH et al., 1971) oder chronische Entzündungen, insbesondere bei der immunologisch ausgelösten myoepithelialen Sialadenitis (DONATH und SEIFERT, 1972).

Bereits innerhalb der ersten 6 Stunden nach Parotis-Gangligatur treten Veränderungen am endoplasmatischen Retikulum (vesiculäre Transformation, Desorganisierung), an den Sekretgranula und den Zellkernen (beginnende Entrundung, Verlagerung nach basal) auf. Am Ende des 1. Versuchstages lassen sich Atrophie der Acinuszellen, bläschenartige Hohlräume, Abnahme der Sekretgranula und Mitochondrienvermehrung beobachten, nach 48 Stunden Auflösung der pyramidenförmigen Anordnung der Acinuszellen mit vermehrter Ausbildung von Hohlräumen und nur noch vereinzelt Mitochondrien. Die Präparate zeigen nach 2 Wochen unregelmäßige Anordnung der Epithelzellen mit bindegewebeartiger Einlagerung und am Ende der Versuchsdauer keine normalen Strukturen einer serösen Drüse mehr. Aus diesen zeitlich abgestuften Befunden ergibt sich, daß eine kontinuierliche Unterbrechung des normalen Sekretabflusses nicht zu einer einfachen funktionellen Ruhigstellung der Drüsenacini führt, sondern zu einer numerischen Atrophie mit verschiedenen Stadien der Zellumwandlung. Die erheblichen Veränderungen an dem komplizierten Organellensystem der Drüsenacini lassen sich nicht allein damit erklären, daß durch den Sekretstau eine Druckerhöhung im Gangsystem resultiert, die durch Kompression zu

einer Druckatrophie der Acinuszellen führt. Es müssen auch Membranschäden, Zirkulationsstörungen, Elektrolyt- und pH-Verschiebungen sowie Enzymentgleisungen angenommen werden. Die ultrastrukturellen Merkmale der Acinusschädigung bei Gangunterbindung entsprechen Befunden einer metabolisch ausgelösten Sekretionsstörung der Enzymbildung unter Athionineinwirkung (DONATH et al., 1971).

Die von TAMARIN 1967, 1971 an der Ratten-Submandibularis und -Sublingualis nach Gangunterbindung nachgewiesenen submikroskopischen Veränderungen der Drüsenacini unterscheiden sich von denen der Parotis durch das Ausmaß und den zeitlichen Ablauf. Komplette Acinusnekrosen fehlen. Statt dessen finden sich Erweiterung und Zentralisation der Golgi-Apparate, Einschluß filamentärer oder kristalloider Strukturen und unregelmäßig gefaltete und verkleinerte Mitochondrien. Die Beobachtung, daß bei gleicher Versuchsanordnung die Acinusschädigung in der Submandibularis geringer und zeitlich später auftritt, gilt auch für das Schädigungsmuster nach Athionineinwirkung (DONATH et al., 1971).

Bei Virusinfektionen, Strahlenschäden und immunologischen Entzündungsprozessen zeigt die Submandibulardrüse weniger häufige und geringgradigere Veränderungen als die Parotis. Diese Tatsache spricht für die Annahme, daß durch die Intensität des Eiweißstoffwechsels die Empfindlichkeit des Drüsengewebes gegenüber einer Noxe bedingt ist. Daraus folgt die Hypothese, daß die mechanische Drucksteigerung im Gangsystem nach Parotis-Gangunterbindung nur ein Teilfaktor im pathogenetischen Ablauf der Acinusdestruktion darstellt. Die Hauptursache scheint in der komplexen metabolisch ausgelösten Sekretionsstörung zu liegen.

Die universelle Schädigung des Gangsystems nach Gangunterbindung tritt zeitlich etwas später als in den Drüsenacini auf. An den Mitochondrien lassen sich bereits nach 6 Stunden Versuchsdauer eine Schwellung und numerische Steigerung nachweisen. Die Lumina der Schaltstücke sind nach 12 Stunden dilatiert und die Zellkerne basalwärts verlagert. 48 Stunden nach Gangunterbindung liegt das endoplasmatische Retikulum unregelmäßig verteilt in der Zelle, es sind wenig Sekretgranula sichtbar, welche nach 1 Woche gänzlich fehlen. Be-

reits in diesem Stadium sind im Ausführungsgangsystem im apikalen Teil der Zellen fibrilläre Strukturen sichtbar. Diese neuen Strukturen führen 8 Wochen nach Gangunterbindung der Parotis zu indifferenten Gangformationen mit Erweiterung der Lumina. DONATH et al. (1972) beschrieb ein entsprechendes histologisches Bild an der Gangstruktur einer embryonalen Speicheldrüse einer Wistar-Ratte 6 Monate nach Gangunterbindung.

Ein besonderes Verhalten zeigen die Myoepithelzellen (HAMPERL, 1970). Sie liegen an der Außenseite der Acini und der Schaltstücke und grenzen unmittelbar an die Basalmembran. Im Gegensatz zu den Schalt- und Streifenstückepithelien bleiben die Myoepithelien im gesamten Versuchsablauf weitgehend unverändert. Daraus ergibt sich, daß die Myoepithelzellen nicht nur strukturell, sondern auch funktionell ein besonderes Zellsystem darstellen. Die Stabilität dieses Zellsystem zeigt sich eindrucksvoll auch bei der myoepithelialen Sialadenitis (DONATH und SEIFERT, 1972). TAMARIN 1967 konnte bei der Gangunterbindung der Ratten-Submandibularis, wie auch DONATH et al. 1973 der Parotis, keine Veränderungen der Myoepithelzellen beobachten.

Vergleicht man die Gesamtheit der nach experimenteller Gangunterbindung auftretenden Speicheldrüsenveränderungen mit Befunden bei Spontanerkrankungen menschlicher Speicheldrüsen, so ergeben sich eine Reihe von Übereinstimmungen, sowohl im zeitlichen Ablauf, als auch in der Lokalisation und dem Stärkegrad. Bei der chronischen Sialadenitis der Parotis und Submandibularis mit oder ohne Speichelstein, ebenso auch bei der Strahlen-Sialadenitis kommt es zu einer Parenchymatrophie und Speicheldrüsensklerose. Die ersten Zeichen der Parenchymauflösung finden sich stets an den serösen Drüsenacini. Im weiteren Verlauf treten Veränderungen an den Streifenstücken mit Verlust der Basalstreifung auf. Schließlich resultieren Umgestaltungen des gesamten Gangsystems mit Gangektasien und Epithelmetaplasien. Diese Parenchymalterationen gehen mit Reaktionen des Drüseninterstitiums einher, die in den Endstadien zur Speicheldrüsensklerose führen (SEIFERT, 1971).

Das Speicheldrüsengewebe verfügt offensichtlich gegenüber einwirkenden Schädlichkeiten unterschiedlicher Ätiologie (Infektionen, Abflußbehinderung, Sekretionsanomalien, Bestrahlung) nur über ein begrenztes Spektrum geweblicher Reaktionen.

## 7.0 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde elektronenmikroskopisch geprüft, zu welchen Auswirkungen die Unterbindung des Ductus parotideus auf die Gewebe der Ohrspeicheldrüse beim Kaninchen führen.

Zu diesem Zweck wurden 21 Kaninchen operiert und nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Stunden bis 8 Wochen jeweils die Parotis histologisch untersucht.

Bei der Beurteilung der histologischen Präparate ließen sich mit fortschreitender Versuchsdauer unterschiedlich starke Veränderungen nachweisen. Auffallend war die beginnende Umorganisation des Organellensystems bereits nach wenigen Stunden sowohl in den Endstücken, als auch im peripheren Ausführungsgangsystem in Form von vermehrt ödematösen Mitochondrien.

Am Ende der tierexperimentellen Untersuchung waren keine normalen Merkmale einer serösen Speicheldrüse mehr nachweisbar.

Die gefundenen Ergebnisse wurden diskutiert und die Bedeutung für die klinische Relevanz erörtert.

## 8.0 LITERATURVERZEICHNIS

1) BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1956.

2) BARON, H.C.: Surgical correction of salivary fistula. Report of five cases. Ann. Surg. 153, 545-554 (1961).

3) BARON, H.C., and OBER, W.B.: Parotid gland atrophy. Observations after ligation of Stenson's duct. Archs. Surg., Chicago 85, 1042-1044 (1962).

4) BHASKAR, S.N., BOLDEN, T.E., and WEINMANN, J.P.: Experimental obstructive adenitis in the mouse. J. dent. Res. 35, 852-862 (1956).

5) BRUSIS, A.: Untersuchungen über die Veränderungen an der Kaninchenspeicheldrüse nach Unterbindung ihres Ausführungsganges. Diss. Marburg, 1903.

6) BUCHER, O.: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Medizinischer Verlag Hans Huber, Stuttgart - Wien - Bern, 1973.

7) DIAMANT, H.: Ligation of the parotid duct in chronic recurrent parotitis. Acta Otolaryng. 49, 375-380 (1958).

8) DIETZ, H.: Das Verhalten der großen Kopfspeicheldrüsen des Kaninchens nach Unterbindung ihres Ausführungsganges und nach Transplantation. Frankf. Zschr. Path. 66, 416-425 (1955).

9) DONATH, K.: Die Sialadenose der Parotis. Veröffentlichungen aus der Pathologie, 103, 65-68 (1976).

10) DONATH, K., SEIFERT, G.: Ultrastruktur und Pathogenese der myoepithelialen Sialadenitis. Virchows Arch. Abt. A 356, 315-329 (1972).

11) DONATH, K., and SEIFERT, G.: Ultrastructural studies of the parotid gland in sialadenosis. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. and Histol. 365, 119-135 (1975).

12) DONATH, K., FEUSTEL, P., SEIFERT, G.: Ultrastrukturelle Veränderungen der Speicheldrüsenacini nach experimenteller Äthionineinwirkung. Virchows Arch. Abt. A 353, 360-374 (1971).

13) DONATH, K., HIRSCH-HOFFMANN, H.U. und SEIFERT, G.: Zur Pathogenese der Parotisatrophie nach experimenteller Gangunterbindung. Ultrastrukturelle Befunde am Drüsenparenchym der Rattenparotis. Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 359, 31-48 (1973).

14) EMMELIN, N., GARRETT, J.R., and OHLIN, P.: Secretory acticity and the myoepithelial cells of salivary glands after duct ligation in cats. Archs. oral Biol. 19, 275-283 (1974).

15) FERNER, H. und GANSLER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Glandula submandibularis und parotis des Menschen. Zschr. Zellforschung 55, 148-178 (1961).

16) GLAUERT, A.M.: Fixation, Dehydration and embedding of biological specimens. North-Holland/American Elsevier 1975.

17) GOLJANITZKI, J.A.: Zur Frage des Ersatzes der endokrinen Drüsen. Arch. klin. Chir. 130, 763-779 (1924).

18) GRAU, H. und WALTER, P.: Grundriß der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haussäugetiere. Verlag für Landwirtschaft, Veterinärmedizin, Gartenbau und Forstwesen, Paul Parey, Berlin - Hamburg, 1967.

19) HABERLAND, H.F.O.: Die operative Technik des Tierexperiments. Verlag von Julius Springer. Berlin, 1926.

20) HAMPERL, H.: The myothelia (myoepithelial cells). Normal state; regressive changes; hyperplasia; tumors. Curr. Top. Pathology 53, 161-220 (1970).

21) HARRISON, J.D., and GARRETT, J.R.: Mucocele formation in cats by glandular duct ligation. Archs. oral Biol. 17, 1403-1414 (1972).

22) HARRISON, J.D., and GARRETT, J.R.: Histological effects of ductal ligation of salivary glands of the cat. Dept. oral Path., King's Coll. Hosp. Dent. Sch., London. J. Path. 118/4, 245-254 (1976).

23) HIRSCH-HOFFMANN, H.-U.: Ultrastrukturelle Untersuchungen der Rattenparotis nach Gangunterbindung. Diss. Hamburg, 1972.

24) IHLE, J.E.W., van KAMPEN, P.N., NIERSTRASZ, H.F., VERSLUYS, J.: Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere. Verlag Julius Springer, Berlin, 1927.

25) IVY, R.H.: War injuries of the face and jaws. Int. Abstr. Surg. 27, 101-117 (1918).

26) JUNQUEIRA, L.C.U.: Cytological, cytochemical and biochemical observations on secreting and resting salivary glands. Exptl. cell Res. 2, 327-338 (1951).

27) LANGEMAK, O.: Zur Kenntnis der Vorgänge in den Speicheldrüsen nach Verlegung ihres Ausführungsganges. Virchows Arch. Path. Anat. 175, 299-312 (1904).

28) LEAKE, D.L., HAYDON, G.P., and LAUB, D.: The microscopy of parotid atrophy after ligation of Stenson's duct. J. oral Path. 3, 167-175 (1974).

29) LEONHARDT, H.: Histologie und Zytologie des Menschen. 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

30) MARZOCCHI, V. und BIZZOZERO, E.: Sulle consequenze della logatura del dotto di Stenone. Arch. Sci. med. 27, 173-187 (1903).

31) MORESTIN, H.: Contribution à l'étude du traitement des festules salivaires consecutives aux blessures de guerre. Bull. Soc. Nat. Chir. Paris. 43, 845-855 (1918).

32) MÜLLER, A.: Die Auswirkungen der Unterbindung des Ductus parotideus auf die Gewebe der Glandula parotis beim Kaninchen. Diss. Tübingen, 1977.

33) SABUSSOW, G.H.: Zur Frage der Strukturveränderungen in der Ohrspeicheldrüse nach Unterbindung ihres Ausführungsganges. Zschr. mikrosk.-anat. Forsch. 9, 385-403 (1927).

34) SEIFERT, G.: Klinische Pathologie der Sialadenitis und Sialadenose. H.N.O. 19, 1-9 (1971).

35) SEIFERT, G., GEIER, W.: Zur Pathologie der Strahlen-Sialadenitis. Z. Laryng. Rhinol. 50, 376-388 (1971).

36) TAMARIN, A.: Secretory cell alterations associated with submaxillary gland duct ligation. In: Secretory mechanisms of salivary glands, ed. by L.H. Schneyer and Ch.A. Schneyer, p. 220-237. New York - London: Academic Press, 1967.

37) TAMARIN, A.: Submaxillary gland recovery from obstruction. I. Overall changes and electron microscopic alterations of granular duct cells. J. Ultrastruct. Res. 34, 276-287 (1971).

38) TAMARIN, A.: Submaxillary gland recovery from obstruction. II. Electron microscopic alterations of acinar cells. J. Ultrastruct. Res. 34, 288-302 (1971).

39) TAMARIN, A., and SREEBNY, L.M.: The rat submaxillary salivary gland. A correlative study by light and electron microscopy. J. Morph. 117, 295-352 (1965).

40) VOGT, K.: Die Ligatur des Ductus parotideus. Pathophysiologie - Indikation - Erfolgskontrolle. Mschr. Ohr.hk., Wien, 108/7, 324-329 (1974).

41) WALLENBORN, W.M., SYDNOR, T.A., HSU, Y.T., and FITZHUGH, G.S.: Experimental production of parotid gland atrophy by ligation of Stenson's duct and by irradiation. Laryngoscope, St. Louis, 74, 644-655 (1964).

Herrn Professor Dr. E. Steinbach danke ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung beim Abfassen der Arbeit.

Herrn Dr. Galić danke ich für die Herstellung der Fotos.

Für die technische Assistenz danke ich Fräulein Lutz.

# LEBENSLAUF

Am 28. Mai 1950 wurde ich, Rüdiger Leistner, als Sohn des Erwin Leistner und seiner Ehefrau Emmi, geb. Kraus, in Hilpoltstein geboren.

Von 1956 - 1960 Grundschule in Schwabach.
Von 1960 - 1966 Adam-Kraft-Gymnasium in Schwabach.
1967 Umzug nach Albstadt-Ebingen, wo ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Ab Oktober 1970 zahntechnische Ausbildung in Stuttgart mit Gesellenprüfung im Januar 1973.

Den Grundwehrdienst leistete ich von September 1973 bis Dezember 1974 als Sanitätsdienstgrad auf einer Zahnstation ab.

Ab dem Sommersemester 1975 Studium der Zahlheilkunde an der Universität Tübingen.
Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte im März 1976.
Zahnärztliche Vorprüfung im Oktober 1977.
Staatsexamen am 18. Juni 1980.

Seit 1. Oktober 1980 arbeite ich in einer Zahnarztpraxis in Göppingen.